Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. E. Müller

Morphologische Wertung der Rektumpolypen

Histologische und katamnestische Untersuchungen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Gerhard Wündisch
aus Nürnberg

1964

1965 № 169

Meinen Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet

Dekan: Professor Dr. W. D. Keidel
Referent: Professor Dr. K. Elster
Correferent: Professor Dr. E. Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Dezember 1964

Langenbecks Arch. klin. Chir. 311, 41—63 (1965)

Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Erlangen—Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. E. Müller)

Morphologische Wertung der Rectumpolypen

Katamnestische und histologische Untersuchungen

Von

K. Elster und G. Wündisch*

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 17. März 1965)

Das Rectumcarcinom steht in der Häufigkeit bei Männern nach dem Bronchial- und Magencarcinom an dritter Stelle. Über die Hälfte aller Carcinome des Darmes (nach von Albertini 63,52%, nach Bacon 63,57%) sind Rectumcarcinome. Nach amerikanischen Statistiken (Rosenberg) blieb die Gesamtzahl der an einem Rectumcarcinom (von 1946 bis 1952) Gestorbenen die gleiche (d. h. sie zeigte ein Anwachsen entsprechend dem Bevölkerungszuwachs).

Die Möglichkeit einer diagnostischen Früherfassung, wie sie durch die Rectumbiopsie gegeben ist, die Klassifizierung nach Malignitätsgraden und Fortschritte in der Durchführung radikaler Operationsmethoden haben wohl den prophylaktischen und therapeutischen Wirkungsgrad erhöht, doch ist die wünschenswerte Breite in der Bekämpfung des Rectumcarcinoms damit noch nicht erreicht. Bei der klinischen Bedeutung dieses Leidens werden deshalb die mannigfachen Studien über dieses Problem begreiflich.

In der vorliegenden Arbeit haben wir uns mit der Frage der genetischen *Beziehung zwischen Rectumpolypen und Rectumcarcinom* sowie dem Versuch einer Einteilung der Polypen nach ihrem Differenzierungsgrad beschäftigt.

Literaturübersicht: Zuerst wies Rippert auf die Zusammenhänge hin. Hauser, Versé, von Hansemann, Petersen und Colmers, Schmieden und Westhues betonten die allmähliche Umwandlung des Epithels der polypösen Veränderungen der Schleimhaut über verschiedene Differenzierungsstufen bis zum Carcinom. Darüber hinaus ist Oberndorfer der Auffassung, daß es keinem Zweifel unterliege, „daß die polypös-adenomatösen Wucherungen als Vorstadien der Darmkrebse ganz bedeutende, wenn nicht die ausschlaggebende Rolle spielen". Dieser Meinung sind auch Lockhart-Mummery und Dukes, Ewing, Schmieden-Westhues, Hultborn, Grinnell. Die meisten Angaben erwecken in der Literatur den

* D 29

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Eindruck, daß das primäre Dickdarmcarcinom selten sei und wohl die meisten Carcinome des Dickdarms aus vorher bestehenden polypösen Veränderungen hervorgingen (so auch Grinnell und Lane, Bacon und Tavenner, Starr, Westhues).

Gegen diese Auffassung wendet sich besonders Feyrter, der auch in seiner 1953 erschienenen Arbeit (Feyrter und Kofler) die Bedeutung der Polypen für die Carcinogenese äußerst gering erachtet. Auch Spratt et al. haben Zweifel an dem pathogenetischen Zusammenhang. Ähnlich ist Stelzner der Auffassung, daß Polypenträger mit keiner größeren Wahrscheinlichkeit Krebs bekämen als Nicht-Polypenträger.

Als *Vorstufen* für ein späteres Carcinom im Colon und Rectum kommen nach Morson nur die epithelialen gutartigen Neubildungen in Frage, die in das Adenom, in das papilläre und das villöse Adenom (Morson) eingeteilt werden (ausgenommen sollen selbstverständlich sein Carcinome, die z. B. auf der Grundlage von entzündlichen Polypen, wie bei der Colitis ulcerosa, entstehen).

Die morphologische *Einteilung* in Adenome (bzw. polypöse Adenome, adenomatöse Polypen) einerseits und in villöse Papillome auf der anderen Seite (wobei die von Morson besonders eingeführte Zwischenstufe des papillären Adenoms meist nicht besonders unterschieden wird) erscheint auch bei Dukes, Lee und Kay, Ortmayer, Hellwig und Barbosa, Grinnell und Lane. Die Häufigkeit der papillären Formen ist bei allen Untersuchern sehr viel geringer angegeben als die der adenomatösen Formen. So fanden Bacon-Lowell et al. unter 1144 Colon- und Rectumtumoren 23,7% gutartige epitheliale Tumoren, davon 21,4% polypöse Adenome und 2,3% Papillome. Hellwig und Barbosa fanden unter 142 Polypen 10,5% Papillome, Swinton unter 218 gutartigen Schleimhautpolypen acht papilläre Adenome. Ortmayer berichtet von 174 epithelialen Tumoren, unter denen sich 6 Adenome, 8 Papillome und 32 Adenopapillome befanden. Grinnell und Lane fanden unter 1856 Fällen von epithelialen Tumoren 85,8% Adenome und 7,9% papilläre Formen. Nach Lee und Kay machen papilläre Tumoren nur 1,4 bis 1,86% der Geschwülste des Mastdarmes aus.

Über die Entstehung und die Beziehung dieser beiden Hauptformen bestehen zwar verschiedene Meinungen. Die meistvertretene Ansicht ist die, daß die papillären Formen eine Wachstumsvariante der Adenome sei (Sunderland und Binkley, Ewing). Dukes erklärt den Unterschied der Formen damit, daß die Papillome an der Oberfläche der Schleimhautepithelien entstünden. Durch den hier vorhandenen Platz können sich diese weitverzweigten, zottigen Typen entwickeln, während ein Adenom dann entstehe, wenn das Wachstum in der Tiefe beginne und das Gewächs sich nicht ungehindert ausbreiten könne. Ewing stellt noch folgende Auffassung zur Diskussion: der gutartige Polyp beginne als adenomatöse Veränderung, während der papilläre Polyp von Beginn an bösartig sei. Auch Grinnell und Lane sind der Auffassung, daß adenomatöse und papilläre Polypen klinisch und biologisch verschieden seien.

Angaben über die Häufigkeit der malignen Entartung von Rectumpolypen

Während an der malignen Entartung an primär gutartigen Rectumpolypen grundsätzlich nicht gezweifelt wird, bestehen weitgehende Diskrepanzen in den Angaben der einzelnen Autoren über die Häufigkeit dieses Ereignisses. Goldgraber und Kirsner, Guleke, Helwig, Starr sind der Auffassung, daß eine Aussage über die Häufigkeit der malignen Entartung nicht möglich ist.

In der folgenden Übersicht sind Literaturangaben über die Häufigkeit der malignen Entartung unter Berücksichtigung der Art des Untersuchungsmaterial

zusammengestellt. Dabei ist das Untersuchungsgut, das aus Probeexcisionen und abgetragenen Polypen gewonnen wurde, als „kleines Operationsgut" und das von Resektionspräparaten stammende (wobei meist ein Rectumcarcinom vorlag) als „großes Operationsgut" bezeichnet.

Überwiegend Polypenmaterial („kleines Operationsgut")

Feyrter: Reines Sektionsmaterial, 1110 Sektionen, darunter 386 Fälle mit 1017 Dickdarmpolypen. Dabei in 7% maligne Entartung.

Christianson und Tenner: 5,5% maligne Entartung bei 54 größeren Mastdarmpolypen (bioptische Untersuchungen).

Grinnell und Lane: 6,3% maligne Entartung bei 1856 Polypen, abgetragene Polypen, bioptisches und Sektionsmaterial; 1928 bis 1955, 13 bis 87 Jahre (= Alter der Träger). Dabei Entartung bei adenomatösen Polypen in 2,9%, bei den papillären Adenomen in 31,9%.

Ortmayer: 33,4% maligne Entartung unter 74 epithelialen Tumoren (davon 25 krebsig entartete Polypen, ein invasives Carcinom).

Helwig: Bei 134 Pat. mit Adenomen: 10 = 7,5% mit „Carcinomherden in einem Adenom"; 25 = 19% mit „ausgesprochenem Carcinom" (frank carcinoma).

Hellwig und Barbosa: Bioptisches Material. 142 Polypen an 107 Pat., davon: 87 gutartige Polypen = 61,2%; 28 maligne Adenome = 19,7%; 12 invasive Carcinome = 8,4% (innerhalb von Polypen); 5 krebsige Papillome = 3,5%; unter insgesamt 15 Papillomen befanden sich fünf krebsige = 33%.

Buie und Brust: Bei 87 Pat. mit solitär gutartigen Adenomen, die die Operation verweigerten, entarteten 4,6% maligne.

Colvert und Brown: a) 43 gutartige Polypen, die bei der ersten Untersuchung nicht entfernt wurden, dabei in drei Fällen = 6,9% maligne Entartung. b) Bei 167 Biopsien an Rectumpolypen fanden sich 5,9% Carcinome in diesen (bei der ersten Untersuchung). Innerhalb der nächsten 5 Jahre wurden bei diesen Pat. noch 117 gutartige Polypen entfernt. Dabei trat in drei Fällen = 2,5% maligne Entartung auf. Maligne Entartung von a) und b) zusammen = 8,4%.

Gemischtes Material
(aus Colon und Rectum, Polypen- und Carcinommaterial)

Enterline et al.: a) 664 adenomatöse Polypen, davon 61 = 10% carcinomatös; 81 villöse Adenome, davon 45 = 55%. b) 666 Carcinome (dabei in sechs Fällen Anteile von adenomatösen Polypen).

Welch et al.: Unter 322 Fällen von zunächst gutartigen Polypen des Colon und Rectums fanden sich in 18% Carcinome.

Überwiegend Operationsmaterial („großes Operationsgut")

Schmieden und Westhues: 30 operierte Rectumcarcinome, davon 43% aus Polypen entstanden (meist auf Polypen in der Nachbarschaft bezogen, und zwar auf Gruppe II und III). Mit anderer Zusammenstellung des Materials wurde dies in 57% festgestellt (= Carcinome, deren Entstehung aus Polypen direkt nachweisbar war und solche, bei denen es durch die Nachbarschaft von Polypen angenommen wurde).

Westhues: 40 bis 60% Entstehung der Carcinome aus Polypen, nach eigenen Vorstellungen ohne direkte Materialunterlagen (allgemeine eigene Beobachtungen und Analogieschlüsse aus der Literatur).

Bacon-Laurens et al.: 800 Fälle von Dickdarmkrebs, davon 162 ausgesuchte Fälle. Davon waren 11,25% Carcinome in einem Adenom nachweislich entstanden,

bei 3,75% war die Entstehung mutmaßlich. Insgesamt also in 15% Entstehung der Carcinome aus einem Adenom. (Unter den 11,25% befanden sich auch Fälle von sog. Carcinoma in situ.)

Bacon und Broad: 171 Operationspräparate von Rectum- und Sigmacarcinomen, dabei in 31,2% begleitende Adenome, in 20% Adenome mit maligner Entartung.

Swinton und Warren: 827 Fälle von operierten Rectum- und Coloncarcinomen, davon 14%, die sich aus einem Adenom entwickelt haben.

Schlicke: 131 Pat. mit Dickdarmresektionen (die innerhalb von 3 Wochen an Komplikationen starben). Dabei in 49 Fällen = 37,4% Polypen vorhanden, von denen sieben Fälle = 14,3% maligne Entartung zeigten.

Swinton: 400 Pat. operativ behandelt, davon 249 histologisch untersucht. Dabei 38 Polypen mit Übergang in Carcinom. (Bei 50 Pat. bestand gleichzeitig ein Rectumcarcinom, bei 19 Pat. gleichzeitig ein Coloncarcinom.)

Bockus et al. fanden eine deutliche Beziehung der Häufigkeit der bei einem Pat. vorhandenen Polypen zu dem Vorkommen einer späteren Krebsentstehung.

Tabelle 1

Autor	mal. Entartung bei polyp. Adenomen %	mal. Entartung bei vill./papill. Polypen %
Bacon-Lowell	15—19	35,7
Grinnell-Lane ...	2,9	31,9
Hellwig-Barbosa .	19,7	33
Enterline	10	55

Bei Solitärpolypen (die in 14% nach der Entfernung rezidivierten) konnte in 7% bei multipel vorhandenen Polypen (die in 30% von Rezidiven gefolgt waren) in 17,5% spätere Carcinomentstehung festgestellt werden. Derselbe Autor fand, daß eine Beziehung zwischen der Größe des polypösen Gewächses und der Häufigkeit der Entartung bestand. Bei Polypen, die über 1,2 cm im Durchmesser betrugen, konnte er in 24%, bei kleineren Polypen in 4% krebsige Entartung festellen. Grinnell und Lane fanden bei Polypen in 1 cm und darunter in 1% maligne Entartung, 9% dagegen bei Polypen von über 1 ,5 cm Durchmesser. Die oben beschriebene morphologische Einteilung in polypöse Adenome und villöse Papillome bzw. papilläre Formen der Polypen erwies sich auch bezüglich der Häufigkeit einer späteren malignen Entartung als bedeutungsvoll. Während Dukes feststellt, daß im Hinblick auf die Entartung keine wesentlichen Unterschiede zwischen Adenom und Papillom bestehen, sind Ewing, Castleman und Krickstein, Spratt et al. der Auffassung, daß die villösen Tumoren eine größere Tendenz zur malignen Entartung haben. Burns sieht die Papillome direkt als präcanceröse Tumoren an.

Für die Art der Entstehung des Krebses am Polypen werden folgende zwei Meinungen diskutiert: 1. Durch allmähliche Umwandlung über fortschreitende Entdifferenzierung erfolgt der Übergang zum invasiven Wachstum. 2. Der Vorgang der steten Entdifferenzierung ist nicht gegeben, sondern es handelt sich um ein „sprunghaftes" Geschehen, (Stelzner) einen Sprung zum Krebs. Ähnliches bringt Bauer in seiner „Mutationstheorie" zum Ausdruck. Wenn auch die Wahrscheinlichkeit der malignen Entartung bei einem entdifferenzierten Polypen größer erscheint, so kann offensichtlich der Schritt zum Carcinom in jeder Phase erfolgen.

Versuche einer Einteilung nach Differenzierungsgraden (Literaturübersicht)

Die Bemühungen um eine Einteilung der Geschwülste nach der Art ihrer Epithelien gehen wohl auf von Hansemann zurück. Danach ist es

besonders Broders, der mit seinem System einer *Gradeinteilung der Krebse* entscheidenden Einfluß ausübte. Er teilt in vier Malignitätsgrade ein, wobei er als Ordnungsprinzip den prozentualen Anteil von entdifferenzierten Zellen in einer Geschwulst zur Grundlage seiner Gradeinteilung macht. Durch die einzelnen Malignitätsgrade sollen bestimmte prognostische Aussagen über das Verhalten einer Geschwulst möglich sein. Diese Methode wurde mannigfach variiert und auf die verschiedensten Organkrebse (Huepfer, Clayton), so auch auf das Rectumcarcinom übertragen (Rankin und Broders, Stewart und Spiess und Dukes). Auch zur Beurteilung der Rectumpolypen wurde diese Betrachtungsweise herangezogen.

Mit der Einführung der Rectumbiopsie bei gleichzeitiger Probeexcision und nachfolgend histologischer Beurteilung war man in die Lage versetzt worden, Änderungen im Differenzierungsbild zu beobachten. Es schien hier eine Methode gefunden zu sein, Geschwülste potentieller maligner Entartung eindeutig zu diagnostizieren, ihre relative Gut- oder Bösartigkeit festzustellen, eine sichere Frühdiagnose späterer Krebsentstehung und adäquates therapeutisches Handeln zu ermöglichen.

So schreibt Oberndorfer, „es sei berechtigt, nach diesen Drüsenepithelveränderungen eine Gruppierung der Polypen je nach ihrer klinischen und prognostischen Bedeutung vorzunehmen". Schmieden und Westhues haben die erste grundlegende Einteilung (die Westhues fortführte und ausbaute) der Rectumpolypen geschaffen, wobei sie als Hauptfaktoren der Beurteilung den Entdifferenzierungsgrad des Epithels, das Verhalten der Drüsenschläuche, den bindegewebigen Grundstock und das makroskopische Aussehen besonders berücksichtigen.

Auf Grund ihrer Untersuchungen teilten sie die Polypen in drei Gruppen ein (I = ohne Entdifferenzierung, II = mäßige Entdifferenzierung, III = starke Entdifferenzierung). Schmieden und Westhues glaubten nun Voraussagen über die zukünftige Entwicklung dieser drei Gruppen machen zu können, in dem Sinn, daß die Polypen der Gruppe I „exquisit lange, wenn nicht zeitlebens gutartig blieben". Die Polypen der Gruppe II verhielten sich innerhalb ihres oben beschriebenen mäßigen Entdifferenzierungsbildes lange relativ gutartig. Mit zunehmenden Alter würden sie aber in einem hohen Prozentsatz bösartig. Von der Gruppe III, die entweder aus Polypen der Gruppe II oder primär als Polypen der Gruppe III entstünden, wird festgestellt, daß sie alle, wenn nicht schon zu Beginn, so doch sehr frühzeitig maligne entarteten, also zum Carcinom würden.

Bacon-Laurens et al. teilen die polypösen Gewächse des Dickdarms nach ihrem Strukturbild in benigne Adenome, Adenome mit Atypien und in maligne Adenome (weiter in Adenocarcinom 1. und 2. Grades) ein. Dem benignen Adenom schreiben sie dieselben Eigenschaften zu wie dem Polypen der Gruppe I nach Schmieden und Westhues, daß es also kaum entartete. Das Adenom mit Atypien habe in kleinen begrenzten Bereichen Zeichen von Entdifferenzierung. Die Bezeichnung Atypie ist nach ihren Ausführungen durchaus gerechtfertigt, da sie eine sicher begrenzte Änderung in der Zellcharakteristik bezeichne, ohne daß echte Malignität erreicht sei, die den Zellen die Fähigkeit zu invasivem Wachstum gebe. Sie stellen das Wort Atypie mit den Bezeichnungen prämaligne und präcancerös gleich, betonen aber gleichzeitig, daß es nicht möglich sei, aus dem Zell- und Strukturbild anzugeben, wann eine echte maligne Entartung stattgefunden habe, die

die entdifferenzierten Zellen zu invasivem Wachstum veranlasse. Als weitere Gruppe grenzen diese Autoren das Adenoma malignum ab, wofür sie auch den Begriff Adenocarcinom in situ gebrauchen. Diese Gruppe zeige stärkste Entdifferenzierung, gleiche im Zell- und Strukturbild demjenigen des Adenocarcinoms, ohne daß jedoch ein invasives Wachstum stattgefunden habe. Bacon-Laurens et al. sprechen von der Gegebenheit einer malignen Entartung polypöser Gewächse, machen aber über das einzelne weitere Schicksal ihrer Gruppierungen keine Aussagen. Grinnell und Lane versuchten ebenfalls eine Gradeinteilung, in drei Stufen, wobei Stufe 1 ein völlig gutartiges, Stufe 3 ein sehr entdifferenziertes Bild, die Stufe 2 eine Mittelstellung bedeuten sollte. Bei den papillären Adenomen, die ein sekundäres Carcinom zeigten, fanden sie die Häufigkeit der einzelnen Stufen wie folgt verteilt: Stufe 1 = 68%, Stufe 2 = 25%, Stufe 3 = 7%. Binkley, Sunderland et al. beschränken sich auf die Abgrenzung eines Carcinoma in situ vom echten invasiven Carcinom. Spiesmann et al. machen den Vorschlag, die Polypen in erstens benigne, dabei ruhende oder proliferierende Polypen, zweitens in Polypen mit krebsiger Entartung im Sinne eines Carcinoma in situ und drittens in Polypen mit infiltrierendem, adenocarcinomatösem Wachstum einzuteilen.

Die letzteren Autorengruppen teilen deskriptiv ein, ohne direkt aus dem Entdifferenzierungsgrad eine Prognose für die zukünftige Entwicklung abzugeben, wenngleich sich auch diese Absicht im Hintergrund ihrer Ausführungen erkennen läßt. Diese Vorstellungen bestimmten und beeinflußten in der zurückliegenden Zeit weitgehend die Beurteilung der Rectumpolypen, ihrer malignen Entartung sowie die auf sie angewendeten therapeutischen Methoden. Die Bedeutung einer Einteilung in Malignitätsgrade, abgelesen aus dem Zell- und Strukturbild, erfuhr auch dadurch eine Stärkung, daß bei einmal vorhandenem Carcinom diese Gradeinteilung angewendet, verwendbare Beziehungen zur biologischen und klinischen Bösartigkeit des Tumors erkennen ließ, insbesondere was die Häufigkeit und Ausbreitung der Metastasen und die Überlebensdauer betraf (Grinnell, Broders-Buie und Laird, Ranklin und Broders, Stewart und Spiess, Dukes).

Gegner und Kritik der Gradeinteilung

Seit Beginn der Bemühungen um eine Gradeinteilung und deren Folgerungen hat es an Gegnern dieser Methode nicht gefehlt. Sie übten einmal grundsätzlich Kritik, zum anderen wiesen sie auf die Fehlerquellen einer solchen Betrachtungsweise hin.

So äußerte sich zuerst Feyrter in Antwort auf Schmieden und Westhues völlig ablehnend, indem er schreibt, daß er sich — „wenn das Epithel hinsichtlich der Entdifferenzierung auch eine bunte Reihe ergäbe — zur Aufstellung von Gruppen nicht gedrängt fühle". Er gibt zu, daß die Polypen der Gruppe I nach Schmieden und Westhues zwar „im Augenblick der Betrachtung völlig unverdächtig auf krebsige Entartung seien, und daß Polypen mit grobverwildertem Aufbau auf späteres Krebsigwerden verdächtig erschienen, dies sei jedoch kein Wissen, sondern eine mehr oder minder begründete Vermutung. Auch die sorgfältigste histologische Betrachtung vermittle kein genügendes Wissen darüber, wie der einzelne Polyp begonnen habe und was sein weiteres Schicksal sei." Außerdem gibt er zu bedenken,

daß die Polypen fast nie in reiner Form vorlägen. Weiter geht Fischer, wenn er schreibt: „Wenn eine solche Klassifizierung einer Geschwulst nach ihrer Ausdifferenzierung immer für die *gesamte* Geschwulst zuträfe, was, wie wir sehen, keineswegs stimmt, selbst dann ist die angeführte Ansicht noch nicht ohne Einschränkung annehmbar." In der Folgezeit nahmen auch viele angelsächsiche Autoren eine kritische Einstellung zur Gradeinteilung ein, obwohl oder gerade weil in diesen Ländern (besonders in den USA) das „Grading" viel Anwendung findet. So schreibt Willis, daß angesichts der großen Zellvarietäten in einem Tumor die Anwendung der Broderschen Methode eine „große Mutmaßung" zu sein scheine und weiter, daß Versuche einer präzisen numerischen Gradeinteilung in prognostischer Absicht „verschwendete Mühe" seien. Qualheim und Gall untersuchten 30 Adenocarcinome, wobei in nur acht Fällen einheitliches Zellmuster vorlag, in 5 Fällen 2, in 6 = 3, in 7 = 4, in 2 = 5 und ebenfalls in 2 Fällen sogar 6 verschiedene Zellmuster vorhanden waren. Daraus kommen sie zu dem Schluß, daß eine Probeexcision nicht repräsentativ für den zurückbleibenden Tumor, noch weniger aber adäquat für eine Prognose sei. Nach ihrer Ansicht entbehrt die histologische Gradeinteilung in prognostischer Absicht jeder Basis. Auch Rüd weist auf die verschiedenen „Malignitätsstufen" in einem Tumor, ob gut- oder bösartig, hin. Als wichtigstes Argument gegen die Brodersche numerische Einteilung bringt er — neben dem Umstand, „daß es nach eigener Erfahrung auch technisch fast unmöglich sei, das Verhältnis von differenzierten zu entdifferenzierten Zellen exakt zu bestimmen —, daß die Malignität nach dem am weitesten fortgeschrittenen entdifferenzierten Teil des Tumors, sei er auch noch so klein, bestimmt werde; ähnlich dem Prinzip, daß das schwächste Glied einer Kette deren Stärke bestimme, Es könne mit dem Malignogramm im Einzelfall nur in einem geringen Prozentsatz gerechnet werden." Ebenso ist Stelzner von der Broderschen Einteilung nicht befriedigt, er fordert eine „organoide Betrachtungsweise, die sich nicht allein in der Prüfung der cellulären Besonderheiten erschöpft". Dukes, der sich zunächst für die Gradeinteilung der Tumoren, insbesondere auch im Hinblick auf das Rectum, eingesetzt hat, nimmt nun insofern davon Abstand, als er betont, daß zur Beurteilung nur der Gesamtcharakter eines Polypen geeignet sei. Es entwerfe, bei Anwendung der Gradeinteilung, die Biopsie ein zu günstiges Bild, was er mit 20 Fällen, bei denen er die Aussage der Probeexcision mit dem späteren Operationspräparat verglich, wobei er nur in vier Fällen Übereinstimmung feststellen konnte, belegte. Bei Grinnell zeigten 74 ebensolcher Vergleiche in 78% Übereinstimmung, in 22% war der Tumor bösartiger als die Probeexcision.

Hellwig-Barbosa stellten bei 90 polypösen Adenomen Verlaufsbeobachtungen an und konnten in 88% Übereinstimmung finden, in 7,6% eine teilweise, in 4% keine Übereinstimmung. Die Autoren weisen besonders auf einen adenomatösen Polypen hin, dessen erste Probeexcision als atypisch bezeichnet worden war, während das Operationspräparat ein hochmalignes invasives Carcinom zeigte. Bei drei angefallenen villösen Papillomen entsprach keine der Biopsien, die Atypien und Carcinoma in situ zeigten, dem Ergebnis des Operationspräparates, das eindeutig ein Carcinom erwies.

Welch et al. berichteten von 100 resezierten Carcinomen, bei denen in 15 Fällen die Biopsie vor der Operation zur Diagnose eines gutartigen Polypen führte. Scarborough und Klein verfehlten in zehn von 18 malignen Papillomen die Diagnose, Wheat und Ackermann konnten dieselben Fehldiagnosen in neun von 35 Fällen feststellen.

Für die *Unsicherheit der Probeexcision* lassen sich darauf, wie Welch et al. berichten, drei Arten von *Fehlerquellen* angeben: erstens die Probe-

excision brauche nicht repräsentativ für den Gesamttumor zu sein, zweitens die im Labor ausgeführten Schnitte erfaßten nicht die verdächtigen Herde, drittens die beurteilenden Pathologen könnten in der Interpretation verschiedene Auffassungen haben. So berichten Welch et al. von einem Schnitt, über den sie von drei namhaften Pathologen folgende drei Diagnosen erhalten hätten: Atypie, Carcinoma in situ, Adenocarcinom. Dieses Problem der unterschiedlichen Auffassung machte auch Rosenberg zum Gegenstand einer Untersuchung. Er unternahm eine Umfrage bei 58 Pathologischen Instituten in den USA, welches der drei Kriterien, Atypie der Einzelzellen, Architekturveränderungen, Invasion, entweder allein oder in Kombination die Diagnose eines Carcinoms in einem Adenom garantiere. Die erfolgten Antworten enthielten weitgehende Unterschiede in der Beurteilung dieser Frage.

Gerade die letztere Arbeit, verbunden mit den verschiedenen Haltungen zur Gradeinteilung sowie die Forderungen der praktisch tätigen Chirurgen nach einer klaren und prognostisch verwertbaren Diagnose bei der Biopsie der Rectumpolypen, waren der Anlaß für unsere eigenen Untersuchungen.

Eigene Untersuchungen

Material und Methode

Es wurde versucht, dem histologischen Befund der Probeexcision das klinische Bild gegenüberzustellen und durch Erhebung von Katamnesen über den Krankheitsverlauf Informationen zu gewinnen.

Aus dem Einsendungsgut der Jahre 1946 bis 1961 wurden Befunde mit der histologischen Diagnose „einfacher bzw. gutartiger Schleimhautpolyp, Rectumpolyp, polypöses Adenom, adenomatöser Polyp, verkrebstes polypöses Adenom" des Rectums ausgewählt. Den Einsendern wurde ein Fragebogen zugesandt, von dem folgende Antworten erwartet wurden: Erwies sich die auf Grund der Probeexcision gestellte histologische Diagnose als richtig, konnte klinisch eine davon abweichende Diagnose gestellt werden, welches war das Ergebnis einer eventuellen späteren Biopsie, Operation oder Obduktion? Bei den als gutartig diagnostizierten Polypen wurde besonders nach etwaiger späterer maligner Entartung gefragt.

Bei einem Ausgangsmaterial von 500 Fällen waren die erhaltenen katamnestischen Angaben von 266 Pat. ausreichend und für unsere Fragestellung verwendbar.

Ergebnisse

Bei diesen 266 Patienten mit Rectumpolypen zeigten 26 bei der ersten bioptischen Untersuchung ein polypöses Adenom mit Übergang in ein Adenocarcinom, bei 62 Patienten konnte ein Carcinom des Rectums katamnestisch im weiteren Krankheitsverlauf sicher gestellt werden. Insgesamt wiesen unter 266 Polypenträgern 88 ein Rectumcarcinom auf (33%). Zusammenstellung in *Tab. 2:*

Tabelle 2

266 < Rectumpolypenträger, davon mit Rectumcarcinom < sofort: 26, später: 62 > 88 = 33%

Von 216 Patienten mit verwertbaren katamnestischen Angaben standen die histologischen Präparate einschließlich späterer Kontrolluntersuchungen von Resektionspräparaten (insgesamt mehr als 1000 Einzelschnitte) zur Verfügung. Diese Schnitte wurden nach folgenden *Kriterien* analysiert:

Polypenoberfläche:	glatt oder polypös?
Drüsenform:	gestreckt, geschlängelt, gemischt?
	cystisch, nicht cystisch?
	Schleimproduktion?
Becherzellengehalt:	vorherrschend, nicht vorherrschend?
	Lokalisation der Becherzellen, oberflächlich, tief?
Drüsen:	oberflächennahe, in der Tiefe der Mucosa?
Zeichen der Drüsenentdifferenzierung:	
Lokalisation:	Kuppen, oberflächlich, tief?
Art:	Stäbchenkerne, einreihig, mehrreihig, polymorphe Kerne?
	Cytoplasmakontur scharf, unscharf?
Stromaanteil:	breit, schmal?
Verhalten der Muscularis mucosae:	vorhanden, nicht vorhanden, ins Polypenstroma einbezogen?

Auf Grund des Gesamtaspektes erfolgte eine Einteilung in *vier Gruppen* nach folgenden Gesichtspunkten:

Gruppe I = Keine Drüsenentdifferenzierung (Abb. 1).

Gruppe II = Epithelentdifferenzierung an Polypenkuppen (Abb. 2).

Gruppe III = Epithelentdifferenzierung auch in tiefergelegenen Bereichen = ausgedehnte Entdifferenzierung (Abb. 3).

Gruppe IV = Polymorphkernige Drüsenepithelien (Polypen mit Übergang in Carcinom) (Abb. 4).

Jede dieser vier Gruppen analysierten wir nach den oben aufgeführten Einzelkriterien (im Sinne einer Arbeitsgrundlage, nicht einer wertenden Gradeinteilung). Es standen für Gruppe I 38, für Gruppe II 78, für Gruppe III 124 und für Gruppe IV 26 histologische Präparate der entsprechenden Polypen zur Verfügung.

Dabei läßt sich für die *Gruppe I* (Polypen ohne Entdifferenzierung) erkennen, daß regelrechte Darmschleimhaut mit vorwiegend glatter Oberfläche vorliegt. Die Becherzellen überwiegen sowohl an der Oberfläche als auch in der Tiefe. Cystische Veränderungen kommen nur vereinzelt vor, im gleichen Sinn verhält sich die Schleimproduktion. Die Drüsen zeigen überwiegend gestreckte Formen, selten sind sie geschlängelt. Entsprechend dem Becherzellgehalt finden sich keine Zeichen der Epithelentdifferenzierung. Das Stroma ist überwiegend schmal, die Muscularis mucosae ist in der Mehrzahl der Fälle abzugrenzen, in einigen wenigen Fällen besteht eine Ausstrahlung zur Oberfläche.

Bei der *Gruppe II* (an der Kuppe entdifferenzierte Polypen) fällt die Zunahme der polypösen Formen in fast $^2/_3$ der Fälle auf, in praktisch allen Fällen überwiegen die Becherzellen, jedoch besteht eine Vermin-

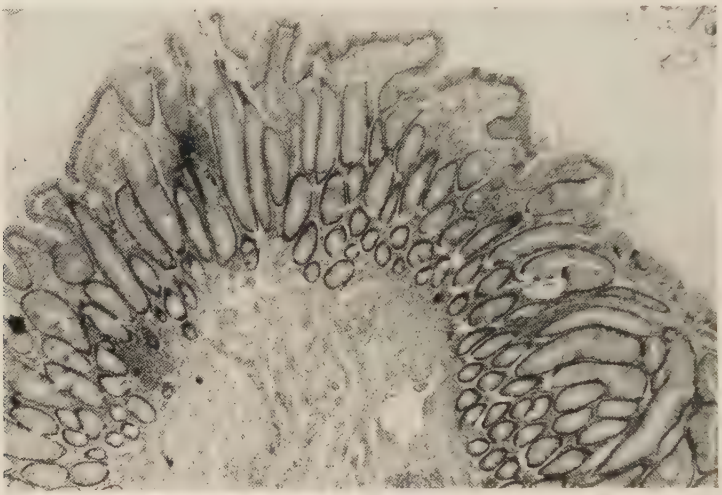

Abb. 1. Einfacher Schleimhautpolyp ohne Epithelentdifferenzierung

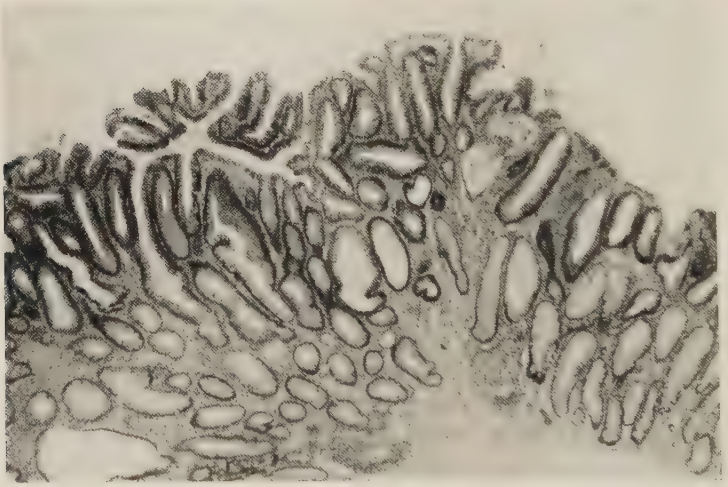

Abb. 2. Polyp mit Entdifferenzierung des Epithels vorwiegend an den Kuppen

derung derselben in oberflächennahen Drüsen. Bei Verminderung gestreckter Drüsen treten geschlängelte in den Vordergrung, so daß ein überwiegend gemischtes Bild resultiert. An den Kuppen liegt bei dieser Gruppe in allen Fällen Entdifferenzierung vor, in 81% zeigen diese ent-

differenzierten Zellen einreihige Stäbchenkerne, in 19% sind diese mehrreihig angeordnet. Das Stroma verhält sich wie bei der Gruppe I, ist also überwiegend schmal. Im Verhalten der Muscularis mucosae steigt der An-

Abb. 3. Polyp mit allgemeiner ausgedehnter Epithelentdifferenzierung (Ausschnitt)

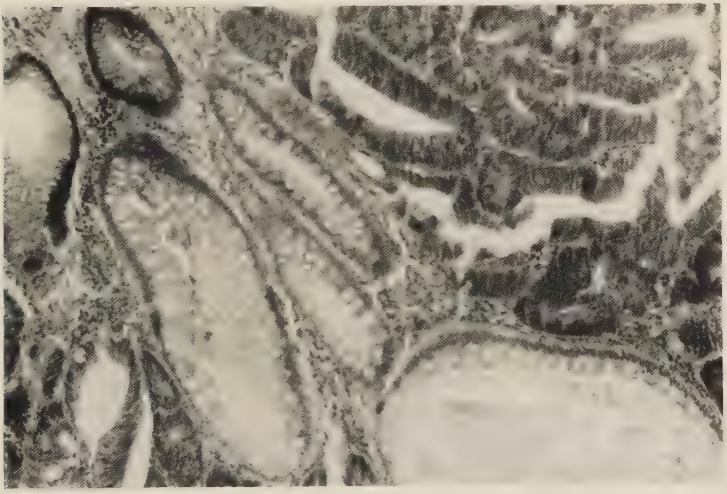

Abb. 4. Polyp mit Übergang in Carcinom (Ausschnitt)

teil der Fälle mit nicht abgrenzbarer Muscularis mucosae auf das Doppelte (47%), ihre Ausstrahlung zur Oberfläche wird viermal häufiger (23%).

In der *Gruppe III* (ausgedehnt entdifferenzierte Polypen) ist eine weitere Zunahme der polypösen Formen auf 94% festzustellen. Die

Becherzellen überwiegen hier nur noch in 38% und wenn, dann in der Tiefe, während oberflächennah ein weiterer Schwund festzustellen ist. In 53% der Fälle sind die becherzellhaltigen Drüsen in der Minderzahl; auch hier sind sie überwiegend in der Tiefe vorhanden. In 7% fehlen die Becherzellen. Auch die cystischen Formen mit sichtbarer Schleimproduktion nehmen zu (25% bzw. 19%). Nur selten sind gestreckte Drüsenschläuche zu sehen. Daraus ergibt sich, daß die geschlängelten Drüsen mit 59% das Bild beherrschen. Entdifferenzierte Epithelien finden sich an den Kuppen, oberflächennah und in der Tiefe, wobei die oberflächennahen Teile und die Tiefe (89% bzw. 62%) gegenüber den Kuppen (19%) bevorzugt sind. Die Kerne der entdifferenzierten Epithelien zeigen eine Tendenz zur mehrreihigen Anordnung bis zu 58% auf Kosten der einreihigen Stäbchenkerne, die in 36% der Fälle vorhanden sind. In 6% treten in dieser Gruppe polymorphe Kerne auf. Entsprechend zeigt sich eine unscharfe Cytoplasmastruktur in fast zwei Drittel der Fälle. Das Stroma weist keine Abweichung zur vorhergehenden Gruppe auf.

In der *Gruppe IV* (Polypen mit Übergang in Carcinom) finden sich ausschließlich polypöse Formen, in 73% der Fälle sind die Becherzellen in der Minderzahl, wenn sie vorhanden sind, dann oberflächennah. In 85% der Fälle zeigen die Drüsen geschlängelte Formen, in 15% gemischte Formen, Bilder mit ausschließlich gestreckten Formen treten nicht auf. Cystische Drüsen sind in 19% der Fälle vorhanden. Die entdifferenzierten Drüsen und Epithelien zeigen sich in 88% der Fälle in der Tiefe, sodann auch 61% an der Oberfläche, in 15% an den Kuppen. Drüsen mit einreihigen Stäbchenkernen sind selten, in 69% besteht Mehrreihigkeit, in 42% liegen polymorphe Kernformen vor. Das Stroma ist schmal, die Muscularis mucosae ist in 69% abgrenzbar, in 30% nicht. Ausstrahlungen zur Oberfläche werden in 57% beobachtet.

Diesen insgesamt 266 histologisch nachuntersuchten Polypen entsprachen *216 Patienten* (bedingt durch Mehrfachexcisionen beim gleichen Patienten). Auf die Patienten bezogen waren die Polypengruppen folgendermaßen verteilt (bei Mehrfachexcisionen wurde der jeweils charakteristischste Polyp verwendet): 37 Patienten hatten Polypen der GruppeI, 69 Patienten Polypen der Gruppe II, 92 Patienten der Gruppe III und 18 Patienten hatten Polypen der Gruppe IV. Setzt man die Patientengruppe mit den Polypen I bis III in Beziehung zu späterem durch die Katamnese gesicherten Auftreten von Rectumcarcinom (für diese Betrachtung fällt die Gruppe IV weg, da schon zum Zeitpunkt der ersten Excision hier ein Carcinom vorlag), so ergibt sich folgendes Bild: Bei den 37 Patienten mit Polypen der Gruppe I konnte bei 15 Patienten (= 40,5%) ein Rectumcarcinom in der Katamnese festgestellt werden, bei den 69 Patienten mit Polypen der Gruppe II bei 8 Patienten

(11,5%), und bei 92 Patienten mit Polypen der Gruppe III bei 29 Patienten (31,3%). Zusammenstellung in Tab. 3.

Im folgenden wurden alle Polypen von Patienten, bei denen später ein Carcinom nachgewiesen wurde, allen insgesamt histologisch nachuntersuchten Polypen zum Vergleich ihrer histologischen Eigenschaften gegenübergestellt. Dabei zeigt sich, daß die Polypen mit später gesichertem Carcinom in den einzelnen Entdifferenzierungsgruppen vermehrt Entdifferenzierungszeichen aufweisen.

So sind bezüglich des Verhaltens der Oberfläche bei den kuppenentdifferenzierten Polypen in der Gruppe mit späterem Rectumcarcinom in 89% der Fälle polypöse Formen festzustellen, während alle nachuntersuchten Polypen in 64% polypöse Oberflächen aufweisen. Weitere Unterschiede zeigen sich bei der oberflächennahen Lokalisation der Becherzellen. Hierbei sind in der Gruppe II (kuppenentdifferenzierte Polypen) nur noch in 44% der Fälle überwiegend Becherzellen vorhanden gegenüber 70% in der Vergleichsgruppe. Des weiteren ersieht man bei dem Vorkommen geschlängelter Drüsenformen, daß diese Formen bei Polypen mit späterem Rectumcarcinom weitaus häufiger anzutreffen sind (in 45% der Fälle gegenüber 14% in der Gruppe II, in 90% der Fälle gegenüber 59% in der Gruppe III). Dies bedeutet ein vermindertes Auftreten der gestreckten Drüsenbilder, so daß das gemischte Bild bei Polypen mit späterem Carcinom weniger häufig vorkommt (in 45% gegenüber 64% in der Gruppe II und 10% gegenüber 37% in der Gruppe III). Ebenfalls im Sinne des häufigeren Auftretens von Entdifferenzierungszeichen ist das Verhalten der Kerne zu werten, wobei in der Gruppe II die mehrreihigen Stäbchenkerne bei Polypen mit späterem Carcinom in 55% der Fälle gegenüber 19% und polymorphe Kernformen bei der Gruppe III in 12,5% gegenüber 6% festzustellen sind. Auch die Muscularis mucosae erweist sich mit 45% Ausstrahlung zur Oberfläche gegenüber 23% in der Gruppe II häufiger nach oben gezogen, während eine unscharfe Cytoplasmakontur in 33% gegenüber 17% bei der Gruppe II und 77,5% gegenüber 65% bei der Gruppe III zu sehen war. Bei allen anderen untersuchten histologischen Einzelkriterien liegen zu geringe Unterschiede vor, als daß sie berücksichtigt werden könnten.

Tabelle 3

Polypengruppen	Patienten		
	insgesamt	davon mit späterem Rectum-Ca.	in %
Gruppe I..	37	15	40,5
Gruppe II..	69	8	11,5
Gruppe III..	92	29	31,3

Diskussion

Mit fortschreitender Verbesserung und Ausweitung der mikroskopischen Untersuchungsmethoden steigern sich die Wünsche des klinisch und praktisch tätigen Arztes nach morphologischer Objektivierung klinischer Diagnosen. Dieser vielfach zum drängenden Verlangen werdende Wunsch ist verständlich, da der histologische Befund das therapeutische Handeln weitgehend bestimmen kann. Darüber hinaus kann mit der Interpretation eines solchen Befundes im Hinblick auf die prognostische Wertung das Schicksal eines Kranken aufgezeigt werden. Ohne den Wert einer histologischen Diagnose zu mindern, kann aber nicht nachdrücklich genug darauf hingewiesen werden, daß der mikroskopische Befund ein „Augenblicksbild" darstellt und jede retro- und prospektive Beurteilung eines Prozesses spekulativ sein kann. Dem Morphologen ist diese Problematik zumeist bewußt, für den Kliniker ist dagegen häufig der mikroskopische Befund identisch mit der „endgültigen Diagnose". Werden dann vom Pathologen keine „endgültigen", sondern deskriptive Diagnosen gestellt, so wird dies nicht selten als Unsicherheit ausgelegt, ohne daß die wahren Unsicherheitsfaktoren erkannt werden.

Im gleichen Sinne sind der Morphologie Grenzen gezogen, bei dem ebenfalls durchaus verständlichen Bestreben krankhafte Vorgänge in Grade einzuteilen und zu klassifizieren.

Dies trifft insbesondere für Geschwulstprozesse zu; Hier bezieht sich die Skala der Wertigkeit auf Abstufungen zwischen „gut" und „böse". Für die Polypen des Rectums ist dieses Problem, wie das umfangreiche Schrifttum aufzeigt, von besonderer Bedeutung.

Die Literaturübersicht und die Ergebnisse unserer Untersuchung lassen mithin erkennen, daß zu vier Punkten Stellung genommen werden muß:

1. Häufigkeit der Entartung

Wie bereits in der Literaturübersicht geschildert, bestehen bezüglich dieser Frage weitgehende Diskrepanzen. Während ein Teil der Autoren die maligne Entartung von primär gutartigen Rectumpolypen für äußerst gering erachtet, nimmt der andere diese relativ sehr hoch an (an Meinungen, die sich zwischen den Extremen bewegen, fehlt es ebenfalls nicht). Die ersteren Autoren sind verständlicherweise geneigt, die Entstehung des Rectumcarcinoms weitgehend unabhängig von den Polypen zu sehen, während letztere die Carcinogenese im Rectum fast ausschließlich an das Vorhandensein von Polypen gebunden sehen wollen. Beide Gruppen jedoch betrachten ihre zahlenmäßigen Ergebnisse zumindest als Anhaltspunkt für eine maligne Entartung der Rectumpolypen.

Unseres Erachtens kann man dieser Frage nach der Häufigkeit der malignen Entartung vom Rectumpolypen unter diesen Aspekten nicht

gerecht werden. Wir glauben, daß die Antwort auf die Frage nach der Häufigkeit der Entartung von zwei Betrachtungsweisen abhängt, nämlich erstens „wie häufig entarten Rectumpolypen maligne?" und zweitens „wie häufig ist die Entstehung eines Carcinoms des Rectums aus Polypen?" (also prospektive und retrospektive Fragestellung). Da es weder erwiesen ist, daß alle Rectumpolypen zum Carcinom werden, noch der Beweis erbracht ist, daß alle Rectumcarcinome aus Polypen entstehen, können die Ergebnisse der beiden Fragen nicht gleichgestellt und auf die Häufigkeit der malignen Entartung im allgemeinen bezogen werden. Untersuchungen, denen diese unterschiedlichen Fragestellungen zu Grunde liegen, müssen zwangsläufig zu verschiedenen Ergebnissen führen. Darüber hinaus ist die Fragestellung auch von der Art des Untersuchungsmaterials abhängig. Eine Übersicht über die Angaben der Häufigkeit der malignen Entartung unter Berücksichtigung der Art des Untersuchungsmaterials wurde bereits in der Literaturübersicht gegeben. Dabei zeigte sich, daß Untersuchungen, die sich vorwiegend auf Biopsie- und Polypenmaterial (von uns als „kleines Operationsgut" bezeichnet) eine weitaus geringere Häufigkeit der malignen Entartung ergaben als solche, bei denen Rectumresektionspräparate mit meist vorhandenem Rectumcarcinom („großes Operationsgut") zugrunde lagen.

Ein eindrucksvolles Beispiel dafür geben die Untersuchungen von Feyrter, der nur routinemäßig Sektionsgut untersuchte und dabei auf insgesamt 7% an maligner Entartung von Rectumpolypen kam, während Schmieden und Westhues fanden, daß ungefähr 50% und darüber der Carcinome ihres Operationsgutes aus Polypen hervorgegangen seien. Es kann daraus weder gefolgert werden, daß die maligne Entartung der Rectumpolypen in 7% erfolgt, noch daß 50% aller Rectumcarcinome aus Polypen entstehen.

Untersuchungen vom Typ des „großen Operationsgutes" haben als feststehenden gesicherten Faktor das histologisch einwandfrei nachweisbare Carcinom. Als Unsicherheitsfaktor bleibt die Frage, ob dieses Carcinom aus einem Polypen hervorgegangen ist. Untersuchungen vom Typ des „kleinen Operationsgutes" können nur zur Frage der zur Zeit bestehenden Strukturbesonderheiten Stellung nehmen, während die prospektive Beurteilung unsicher bleibt. Denn Polypen, die man zu einem gewissen Zeitpunkt ihres Wachstums untersucht und diagnostiziert, stehen noch unter einem Zeitfaktor (Stelzner). Sie entwickeln sich dynamisch weiter, sei es daß sie sich nur vergrößern, sei es, daß sie dabei mehr und mehr entdifferenzieren, um schließlich in einen unbekannten Prozentsatz carcinomatös zu werden, sei es, daß sie an irgend einem Zeitpunkt ihrer Entwicklung sprunghaft (Stelzner) zum Carcinom werden.

Wenn es möglich wäre, absolut die Häufigkeit der malignen Entartung vom Polypen her zu bestimmen, und wenn man gleichzeitig eine

sicher verwertbare Zahl derjenigen Carcinome hätte, die aus einem Polypen entstanden sind, dann hätte man einen sicheren Anhalt für die absolute Häufigkeit der malignen Entartung. Die Bestimmung der Häufigkeit der Entartung wird noch dadurch kompliziert, daß Polyp, was die Wahrscheinlichkeit seiner zu erwartenden Entartung betrifft, nicht gleich Polyp zu setzen ist, sondern es hat sich gezeigt, daß größere Polypen offensichtlich eher zur Entartung neigen als kleinere (dies hat sicher zu dem oben erwähnten Zeitfaktor eine Verflechtung, da man allgemein annimmt, daß größere Polypen älter sind als kleinere). Es scheint festzustehen, daß bei dem Vorhandensein von multiplen Polypen ebenfalls die Neigung zur Malignität größer ist als bei solitären, schließlich scheinen die villösen und papillomatösen Typen eher zu entarten als die adenomatösen Formen. Zudem wird vermutet, daß eine Gruppe von Polypen vom Beginn ihres Wachstums an eine größere Tendenz zur Entartung hat, so daß sie schon sehr früh und noch als kleine Formen zu Carcinomen werden (polypös wachsende Carcinome). Die Bestimmung der Häufigkeit einer Entartung ist also von vielen sich überschneidenden Faktoren abhängig.

Den klinischen Forderungen nach einer therapeutischen und prognostischen Wertung kann eine Skala von Ergebnissen, wie sie in der Literaturübersicht aufgezeigt wurde, nicht gerecht werden. Zum Arzt kommen Patienten, deren Polypen Symptome machen, also klinisch in Erscheinung treten. Es erhebt sich dann die Frage einer etwaig zu erwartenden oder schon stattgehabten malignen Entartung. Aus derartigen Fällen setzt sich unser Untersuchungsgut zusammen. Es stellt insofern ein heterogenes Material dar, als es sich einerseits aus Polypen zusammensetzt, die zum „kleinen Operationsgut" gehören, zum anderen aus solchen Polypen, die zunächst gutartig waren, später aber entarteten und so zum „großen Operationsgut" wurden. So gesehen haben unsere Ergebnisse eine praktische Bedeutung, als bei Polypenträgern ein Drittel der Fälle potentielle Carcinompatienten sind. Dies ist eine Bestätigung der Westhuesschen Auffassung: „daß die ‚klinischen Polypen' eine recht gefährliche bösartige Erkrankung darstellen". Dies sollte bei der Analyse des Einzelfalles, wobei außerdem noch die Teilfaktoren wie Art und Struktur des Polypen, solitär oder multipel vorkommend, Alter des Patienten zu berücksichtigen sind, wertend mit einbezogen werden.

2. Zuverlässigkeit der Probeexcision

Die Beurteilung eines Polypen hinsichtlich seines Differenzierungsgrades ist weitgehend abhängig von Art, Ausdehnung und Ort der Entnahme. So birgt die diagnostische Methode der Probeexcision schon Fehler in sich, die sich zwangsläufig auf die praktische Wertung einer Gradeinteilung auswirken. Auch die Ergebnisse unserer Untersuchungen

machen dies deutlich. Wir haben festgestellt, daß bei 62 von 266 Patienten (= 23%), die katamnestisch überprüft wurden, die anfänglich festgestellte Diagnose sich nicht bestätigte. Es waren gutartige bzw. entdifferenzierte Polypen diagnostiziert worden, während die Enddiagnose auf Rectumcarcinom lautete. Es wäre der Methode der Probeexcision unrecht getan, würde man diesen relativ hohen Prozentsatz der „falschen" Ergebnisse ihr allein zur Last legen. Denn in vielen Fällen wurde die richtige Diagnose gerade durch weitere Probeexcisionen bestätigt und gesichert.

Es muß aber mit folgenden *Fehlerquellen der Probeexcision* gerechnet werden: erstens der Polyp wird bei der Probeexcision nicht erfaßt; zweitens bei multiplen Polypen wird der weniger verdächtige entfernt und untersucht; drittens ein Polyp weist eine in verschiedenen Abschnitten unterschiedliche Differenzierung auf; viertens das Wachstum der Polypen steht unter einem Zeitfaktor, der ihn an jedem Punkt seiner Entwicklung zum Carcinom werden lassen kann.

Diese Gegebenheiten sind besonders gravierend, wenn sich die Diagnose allein auf die Probeexcision stützen muß, wie dies gerade in Frühfällen beim Fehlen besonderer klinischer Symptomatik der Fall ist. Beurteilt man allein unter diesem Aspekt den histologischen Befund einer Probeexcision, in der man den Differenzierungsgrad als Äquivalent der biologischen Wertigkeit voranstellt, so wird die Problematik einer solchen Beurteilung offenbar. Diese Unsicherheitsfaktoren, die durch die Probeexcision bedingt sind, lassen eine Klassifizierung nach Differenzierungsgraden bedenklich erscheinen, wenn diese allein zur Grundlage prognostischer Wertung und therapeutischer Konsequenzen gemacht wird.

3. Berechtigung einer Einteilung nach Differenzierungsgraden

Die Klassifizierung eines Polypen nach dem Differenzierungsgrad erfolgt aus zwei Gründen. Einmal aus einem Ordnungsbedürfnis heraus, auf das bei theoretisch-wissenschaftlicher Arbeitsweise nicht verzichtet werden soll, zum anderen im pragmatischen Sinne. Letzteres bedeutet, daß der Differenzierungsgrad als „Malignitätsstufe" interpretiert wird. Therapeutische Konsequenzen und prognostische Aussagen sind das Ziel einer solchen Betrachtungsweise, denn es wird versucht, mit jeder Stufe der Entdifferenzierung eine biologische Wertung zu verbinden, um voraussagen zu können, welche Polypen entarten und welche nicht.

Dazu ist zunächst festzustellen, daß beim Polypen als einer gutartigen Geschwulst auch bei stärkerer Entdifferenzierung der Malignitätsbegriff nicht angebracht ist. Deshalb sind Bezeichnungen, wie „mehr oder weniger maligne", ein „gutartiges Carcinom", ein „nicht invasives Carcinom", in ihrer Anwendung auf entdifferenzierte Polypen zu vermeiden.

Unsere Absicht war, nachzuprüfen, ob die Gradeinteilung der Polypen nach verschiedenen Differenzierungsstufen die von ihr erwarteten prognostischen Schlüsse zuläßt. Dazu haben wir als Arbeitsunterlage, gemäß dem oben angeführten Ordnungsprinzip, ebenfalls eine Abstufung in Differenzierungsgrade vorgenommen. Unsere Ergebnisse ließen diese Art der Einteilung auch als berechtigt erscheinen. Denn es zeigte sich, daß mit den quantitativen-lokalisatorischen Kriterien (Art und Lokalisation der Drüsen), die wir als Grundlage annahmen, auch eine deutliche Beziehung zu den qualitativen Entdifferenzierungszeichen nachzuweisen war. Von diesen Gruppen wäre bei einem Zusammenhang des Differenzierungsgrades mit einer „Malignitätsstufe" nach den Vorstellungen der Befürworter einer Gradeinteilung über die weitere Wachstumstendenz ein Aufschluß zu erwarten.

Tabelle 4

Gruppen	Patienten mit späterem Rectumcarcinom %
Gruppe I nicht entdiff. Polypen	40,5
Gruppe II kuppenentdiff. Polypen	11,5
Gruppe III allgem. entdiff. Polypen	31,3

Wir haben unser Material daraufhin untersucht, indem wir für unsere Gruppeneinteilung die katamnestisch gesicherten später entstandenen Carcinome feststellten. Die Ergebnisse sind in Tab. 4 wiedergegeben.

Sie zeigt, daß in allen Differenzierungsgruppen später Carcinome festgestellt wurden. Des weiteren läßt unser Material erkennen, daß Zusammenhänge zwischen Entdifferenzierung und Malignitätsrate durchaus nicht in proportionalem Sinne bestehen. Die Gruppen II und III zeigen zwar mit ihrer Malignitätsrate von 11,5% bzw. 31,3% einen Zusammenhang der Zunahme der Häufigkeit der malignen Entartung mit der Abnahme der Differenzierungshöhe. Dieses Ergebnis wird jedoch durch die hohe Rate später auftretenden Rectumcarcinoms bei der Gruppe I stark eingeschränkt. Danach kann ein Polyp der Gruppe I also nicht als unverdächtiger auf maligne Entartung bezeichnet werden. Im Gegenteil stellt sich bei unseren Untersuchungen gerade bei diesen Polypen die höchste Rate von später gesicherten Rectumcarcinomen dar.

Unter diesen Voraussetzungen erweist sich die *Gradeinteilung* für den Zweck, für den sie gedacht ist, nämlich eine Voraussage über das Schicksal des einzelnen Polypen zu machen, insbesondere bei den nicht entdifferenzierten Polypen, als zu *wenig sicher*. Der in der Praxis Beurteilende muß besonders durch die hohe Malignitätsrate bei nicht entdifferenzierten Polypen zur Vorsicht gemahnt werden. Der Gradeinteilung kommt somit nicht die Bedeutung zu, die ihr zugeschrieben wird. Darüber hinaus be-

steht die Gefahr, daß Befunde von Polypen mit fehlender oder geringer Entdifferenzierung bagatellisiert werden. Somit muß man sich der Ansicht Gulekes über die „Malignogramme" anschließen, „hinsichtlich einer Prognose sei es ratsam sich nur mit großer Zurückhaltung zu äußern".

4. Retrospektive Beurteilung des Differenzierungsgrades

Feyrter stellte die Frage: „Haben drüsige Polypen, an denen wir herdweise das Krebsigwerden feststellen, in ihren übrigen Teilen ein derart kennzeichnendes Aussehen, daß wir Polypen, die an keiner Stelle krebsig sind, aber dieses kennzeichnende Aussehen bieten, für auf Krebsigwerden verdächtig erklären dürfen?"

Er bejaht diese Frage nur dann, wenn ausgesprochen „grobes Verwildern" im Zellbild vorliegt, hält aber sonst alle anderen Entdifferenzierungszeichen für nicht ausreichend und stellt grundsätzlich klar, daß von *Krebs nur* dann gesprochen werden dürfe, *wenn invasives Wachstum vorliege.*

Wir haben in Anlehnung und gleichzeitiger Abwandlung der Feyrterschen Fragestellung untersucht, ob die Polypen mit später katamnestisch gesichertem Rectumcarcinom beim Vergleich mit solchen ohne später nachgewiesenes Carcinom histologisch faßbare Kriterien potentieller Malignität erkennen lassen. Dabei sahen wir, daß bei Polypenpatienten, bei denen katamnestisch ein Carcinom gesichert wurde, im Vergleich zu Polypenträgern ohne Carcinomentwicklung, besonders in den Polypengruppen II und III, das Zell- und Strukturbild quantitativ und qualitativ in verstärktem Maße Zeichen der Entdifferenzierung aufwies. So fanden wir unter diesen Polypen vermehrt polypös zerklüftete Oberflächen, besonders die oberflächennah gelegenen Becherzellen waren stärker vermindert, die Drüsen waren häufiger geschlängelt, Ausläufer der Muscularis mucosae fanden sich vermehrt oberflächennah. Es fand sich häufiger unscharfe Cytoplasmastruktur der Epithelzellen, hinsichtlich der Zellkerne war ein zahlreicheres Auftreten von mehrreihigen Stäbchenkernen festzustellen.

Diese Zeichen von Entdifferenzierung waren bei Fällen mit katamnestischem Rectumcarcinom häufiger in der Polypenexcision nachweisbar. Es scheint hier also tatsächlich eine Tendenz zur malignen Entartung eher gegeben zu sein; doch darf dies nicht in dem Sinne verallgemeinert werden, daß die Carcinomentwicklung beim gehäuften Vorliegen von Entdifferenzierungszeichen gesetzmäßig erfolgt.

So schreibt auch von Albertini: „Es darf nicht geleugnet werden, daß an diesen Versuchen etwas Richtiges ist ..., auf die konsequente Anwendung der verschiedenen Methoden der Malignitätsbestimmung müssen wir solange verzichten, als diese exakter sein wollen, als sie es sein können."

Zusammenfassung

In einer Literaturübersicht wird über die Frage der Beziehungen zwischen Rectumpolyp und Rectumcarcinom berichtet. Danach werden Rectumpolypen in den einfachen Schleimhautpolypen, das polypöse Adenom und das villöse bzw. papilläre Adenom eingeteilt. Die unterschiedlichen Angaben im Schrifttum über die Häufigkeit der malignen Entartung der Rectumpolypen bewegen sich zwischen 7% und Werten bis über 50%. Es wird auf die hohe Malignitätsquote der villösen bzw. papillomatösen Typen hingewiesen.

An Hand eigenen Untersuchungsgutes werden die Morphologie der Rectumpolypen und ihrer Entdifferenzierungszeichen aufgezeigt und die Versuche zu einer Einteilung nach Differenzierungsgraden und deren Kritik besprochen. Auf Grund katamnestischer und histologischer Untersuchungen werden die Fragen der malignen Entartung von Rectumpolypen, die Bedeutung der Differenzierungshöhe hinsichtlich potentieller Malignität verbunden mit der Frage der Berechtigung einer Einteilung nach dem Differenzierungsgrad behandelt.

Von 266 Rectumpolypenträgern wiesen bei katamnestischer Untersuchung 33% ein Rectumcarcinom auf; 23% waren an vorausgegangenen Probeexcisionen zunächst als gutartige oder entdifferenzierte Polypen diagnostiziert worden. Von 216 Patienten konnten 266 Rectumpolypen (Mehrfachexcisionen) histologisch nachuntersucht werden; bei einer arbeitshypothetischen Einteilung dieser Polypen nach dem Ausmaß der Entdifferenzierungszeichen in vier Gruppen (Gruppe I = Polypen ohne Entdifferenzierung, Gruppe II = Polypen mit Entdifferenzierung an den Kuppen, Gruppe III = Polypen mit ausgedehnter Entdifferenzierung, Gruppe IV = Polypen mit Übergang in Carcinom) konnte zunächst mit der quantitativen Zunahme der Entdifferenzierung auch eine qualitative Steigerung derselben festgestellt werden. Bei 37 Patienten mit Polypen der Gruppe I war bei 15 Patienten (40,5%), bei 69 Patienten mit Polypen der Gruppe II bei 8 (11,5%), bei 92 Patienten mit Polypen der Gruppe III bei 29 (31,3%) ein Rectumcarcinom katamnestisch sicherzustellen. Somit konnte ein proportionaler Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad und potentieller Malignität nicht gefunden werden. Die durch Art und Methode der Probeexcision bedingten Fehlerquellen lassen zusammen mit unseren Untersuchungsergebnissen eine Einteilung der Rectumpolypen nach ihrem „Malignitätsgrad" als nicht empfehlenswert erscheinen.

Bei einem retrospektiven Vergleich von Polypen, deren Träger später ein Rectumcarcinom aufwiesen, mit solchen von Patienten ohne später feststellbares Carcinom zeigen sich häufiger, d. h. bei einer größeren Zahl von Polypen, Entdifferenzierungszeichen. Eine gesetzmäßige häufigere Carcinomentwicklung kann aber aus dieser Tatsache auf Grund der zuvor aufgezeigten Untersuchungsergebnisse nicht abgeleitet werden.

Damit wird keinesfalls die vielfach im Schrifttum vertretene Auffassung unterstützt, daß Rectumpolypen für die Entwicklung von Carcinomen im Rectum von untergeordneter Bedeutung sind; denn bei einem Drittel aller Patienten mit Polypen waren katamnestisch Carcinome feststellbar. Der „Differenzierungsgrad" spielt jedoch bei der prognostischen Wertung der Polypen im Einzelfall keine wesentliche Rolle.

Literatur

Albertini, A. von: Histologische Geschwulstdiagnostik. Stuttgart: Thieme 1955.

Bacon, H. E.: Anus, Rectum, Sigmoid, Colon. Philadelphia: J. B. Lippincott Comp. 1949.

—, and G. G. Broad: Pathogenesis of adenomatous polyps in relation to malignancy of the large bowel. Rev. Gastroenterol. **15**, 284 (1948).

— J. Laurens, and A. R. Peale: Histopathology of adenomatous polyps of the colon and rectum. With the special emphasis on the relationship between adenoma and carcinoma. Surgery **29**, 663 (1951).

—, E. J. Lowell jr., and H. D. Trimpi: Villous papillomas of the colon and rectum. A study of twenty eight cases with end results of treatment over a 5-year period. Surgery **35**, 77 (1954).

Binkley, G. E., D. A. Sunderland, C. J. Miller, M. Stearns, and M. R. Deddish: Carcinoma arising in adenomas of colon and rectum. J. Amer. med. Ass. **148**, 1465 (1952).

Bockus, H. L., V. Tachdijan, L. K. Ferguson, Y. Moulsran, and C. Chamberlain: Adenomatous polyp of colon and rectum. Its relation to carcinoma. Gastroenterology **41**, 225 (1961).

Broders, A. C.: Grading of carcinoma. Minn. Med. 8, 726 (1925).

Buie, L. A., and J. C. M. Brust: Solitary adenomata of the rectum and lower sigmoid. Trans. Amer. proctol. Soc. **36**, 57 (1935).

Castleman, B., and H. I. Krickstein: Do adenomatous polyps of the colon become malignant? New Engl. J. Med. **267**, 469 (1962).

Clayton, E. S.: Carcinoma of oesophagus. Surg. Gynec. Obstet. **46**, 52 (1928).

Dapena, A. V., and W. J. Beckfield: Adenomatous polyps of the large intestine. Pathology and histogenesis. Gastroenterology **32**, 452 (1957).

Dukes, C. E.: Histological grading of rectal cancer. Proc. roy. Soc. Med. **30**, 371 (1937).

— An explanation of the difference between a papilloma and an adenoma of the rectum. Proc. roy. Soc. Med. **40**, 829 (1947).

— Cancer of the rectum. Edinburgh and London: E. & S. Livingstone Ltd. 1960.

Enterline, H. T., G. W. Evans, R. Mercado-Lugo, L. Miller, and W. T. Fitts jr.: Malignant potential of adenomas of colon and rectum. J. Amer. med. Ass. **179**, 322 (1962).

Ewing, J.: Neoplastic, diseases. Philadelphia: Saunders Comp. 1942.

Feyrter, F.: Zur Geschwulstlehre (nach Untersuchungen am menschlichen Darm). I. Polypen und Krebs. Beitr. path. Anat. **86**, 663 (1931).

—, u. E. Kofler: Zur Histologie und Biologie der epithelialen Geschwülste des menschlichen Enddarms. Wien-Düsseldorf: Meudrich 1953.

Goldgraber, M. B., and J. B. Kirsner: Polyps and carcinoma of the colon. Arch. intern. Med. **100**, 669 (1957).

Grinnell, R. S.: The grading and prognosis of carcinoma of the colon and rectum. Ann. Surg. **109**, 500 (1939).

—, and N. Lane: Benign and malignant adenomatous polyps and papillary adeno-

mas of the colon and rectum. An analysis of 1856 tumors in 1335 patients. Surg. Gynec. Obstet. **106**, 519 (1958).

Guleke, N.: Die bösartigen Geschwülste des Dickdarms und Mastdarms. Stuttgart: Enke 1957.

Hanseman, D. von: Studien über die Spezifität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen mit besonderer Berücksichtigung der Geschwülste. Berlin: Hischwald 1893.

Hauser, G.: Zur Histogenese des Krebses. Virchows Arch. path. Anat. **138**, 482 (1894).

— Über Polyposis adenomatosa intestinalis und deren Beziehung zur Krebsentwicklung. Dtsch. Arch. klin. Med. **55**, 429 (1895).

Hellwig, C. A., and E. Barbosa: How reliable is biopsy of rectal polyps? A clinical and morphological study of 107 cases. Cancer (Philad.) **12**, 620 (1959).

Helwig, E. B.: The evolution of adenomas of the large intestine and their relation to carcinoma of the rectum. Surg. Gynec. Obstet. **84**, 36 (1947).

— Adenomas and the pathogenesis of cancer of the colon and rectum. Dis. Colon Rect. **2**, 5 (1959).

Helwig, F. C.: The association of benign and malignant polyps of the large intestine. Dis. Colon Rect. **3**, 343 (1960).

Heuper, W. C.: Über die Schätzung der Malignität von bösartigen Tumoren auf Grund von histologischen Befunden. Langenbecks Arch. klin. Chir. **159**, 200 (1930).

Hultborn, K. A.: The causal relationship between benign epithelial tumours and adenocarcinoma of the colon and rectum. Acta radiol. (Stockh.) Suppl. **113**, 1 (1954).

Lee, H. C., and S. Kay: Papillary tumours of the rectum. Ann. Surg. **143**, 780 (1956).

Lockhart-Mummery, J. P., and C. E. Dukes: The precancerous changes in the rectum and colon. Surg. Gynec. Obstet. **46**, 591 (1928).

Merkel, H.: Geschwülste des Darmes. In Kaufmanns Lehrbuch d. spez. path. Anat. Bd. 1, Teil 2, S. 1173. Berlin: De Gruyter & Co. 1956.

Morson, B. C.: Precancerous lesions of the colon and rectum. Classification and controversial issues. J. Amer. med. Ass. **179**, 316 (1962).

Oberndorfer, S.: Die Geschwülste des Darmes. In Henke-Lubarschs Hdb. d. spez. path. Anat. Bd. 4, Teil 3, S. 717. Berlin: Springer 1929.

Ortmayer, M.: Carcinoma in small polyps of the distal colon: a sigmoidoscopic and histology study. Gastroenterology **31**, 404 (1956).

Petersen, W., u. F. Colmers: Anatomische und klinische Untersuchungen über die Magen-Darmcarcinome. Bruns' Beitr. klin. Chir. **43**, 1 (1904).

Qualheim, R. E., and E. A. Gall: Is histologic grading of coloncarcinom a valid procedure? Arch. Path. **56**, 466 (1953).

Rankin, F. W., and A. C. Broders: Factors influencing prognosis in carcinoma of the rectum. Surg. Gynec. Obstet. **46**, 660 (1928).

Ribbert, H.: Darmpolyp und Carcinom. Frankf. Z. Path. **2**, 449 (1909).

Rosenberg, A. E.: The challenge of the colorectal adenomatous polyp. Amer. J. Surg. **90**, 795 (1955).

Rüd, H.: Histologische Gruppeneinteilung der Rectumcarcinome; zugleich eine Kritik der histologischen Malignitätsbestimmung nach Broders.

Scarborough, R. A., and R. R. Klein: Polypoid lesions of the colon and rectum. Amer. J. Surg. **76**, 723 (1948).

Schlicke, C. P.: Polyps of the large intestine. Northw. Med. (Seattle) **27**, 276 (1948).

Schmieden, V., u. H. Westhues: Zur Klinik und Pathologie der Dickdarmpolypen und deren klinischen und pathologisch-anatomischen Beziehungen zum Dickdarmcarcinom. Dtsch. Z. Chir. **202**, 1 (1927).
Spratt, J. S. jr., L. V. Ackermann, and C. A. Moyer: Relationship of polyps of colon to colonic cancer. Ann. Surg. **148**, 682 (1958).
— — Pathologic significance of polyps of rectum and colon. Dis. Colon Rect. **3**, 330 (1960).
Starr, G. F.: Adenomatous polyps and polypoid carcinomas of the large intestine. Amer. J. clin. Path. **29**, 208 (1958).
Stelzner, F.: Über die Konstanz des Krebswachstums. Zbl. Chir. **81**, 2142 (1956).
Stewart, F. W., and J. W. Spiess: Biopsy histology in the grading of rectal carcinoma. Amer. J. Path. **5**, 109 (1929).
Sunderland, D. A., and G. E. Binkley: Papillary adenomes of the large intestine; a clinical and morphological study of 48 cases. Cancer (N.Y.) **1**, 184 (1948).
Swinton, N. W., and S. Warren: Polyps of the colon and rectum and their relation to carcinoma. Surg. Gynec. Obstet. **84**, 36 (1947).
Versé, M.: Über die Histogenese der Schleimhautcarcinome. Verh. dtsch. path. Ges. **12**, 95 (1908).
Wheat, M. M. jr., and L. V. Ackermann: Villous adenomas of the large intestine; clinicopathologic evaluation of 50 cases of villous adenomas with emphasis on treatment. Ann. Surg. **147**, 476 (1958).
Willis, R. A.: Pathology of tumours. St. Louis: C. V. Mosby Company 1948.

Im Text zitierte hier nicht angegebene Autoren siehe im Literaturverzeichnis der Monographie von Guleke, N.: Die bösartigen Geschwülste des Dickdarms. Stuttgart: Enke 1957.

Prof. Dr. K. Elster
Pathologisch-anatomisches Institut der Universität Erlangen-Nürnberg
852 Erlangen, Krankenhausstr. 8—10

LEBENSLAUF

Am 27. Mai 1939 wurde ich als erstes Kind des damaligen Amtsgerichtsrates, jetzigen Landgerichtsdirektors Konrad Wündisch und seiner Ehefrau Fanny, geb. Mayrock, in Nürnberg geboren. Meine Kindheit verlebte ich in Ansbach. Dort besuchte ich von 1946 bis 1949 die Volksschule und wurde im Herbst 1949 in das Humanistische Gymnasium Ansbach aufgenommen, an dem ich im Juli 1958 das Reifezeugnis erwarb. Im Wintersemester 1958/59 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Erlangen. Dort bestand ich im Wintersemester 1960/61 die ärztliche Vorprüfung. Zwei klinische Semester, das Wintersemester 1959/60 und das Sommersemester 1960 verbrachte ich an der Universität Innsbruck, die restlichen klinischen Semester an der Universität Erlangen-Nürnberg. Hier bestand ich im Sommersemester 1964 die ärztliche Prüfung.

Erlangen, im Dezember 1964

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. K. Elster. Er hat stets Interesse am Fortgang der Arbeit gezeigt und war zu jeder Zeit zu klärendem Gespräch bereit. Auch für die Übernahme des Referates sei ihm herzlich gedankt.